Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg.
Direktor: Prof. Dr. med. M. Baur.

Zur Pharmakologie des Harnstoffs XII.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der
Doktorwürde in der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg

vorgelegt von
Senta Frommhold
approb. Zahnärztin aus Plauen.

Marburg 1934
Druck: Joh. Hamel

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 12. Mai 1934.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent: Prof. Dr. med. M. Baur.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Mutter.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554410_0179

Nach den grundlegenden Arbeiten über die Arbeitsleistung der Froschniere von Joshida[1]), Barkan-Brömser-Hahn[2]), Hamburger und Brinkmann[3]) hat sich speziell David[4]) mit dem Einfluß von Narkotica auf die Nierenarbeit beschäftigt und gezeigt, daß der Natriumchloridgehalt während des Narkosestadiums ansteigt, ebenso daß die Niere für Zuckerlösung, die sie normalerweise bei 0,05—0-06% nicht durchtreten läßt, durchlässig wird. Gleichzeitig zeigte er, daß die Harnstoffausscheidung durch die Narkose, sowie auch durch die Kaliumcyanidvergiftung, die im übrigen wie eine Narkose wirkt, nicht beeinflußt wird.

Schulten[5]) untersuchte ferner die Wirkung von verschiedenen Säurefarbstoffen und fand, daß bei arterieller und venöser Zugabe eine Konzentrierung der Farbstoffe eintrat, dagegen bei nur venöser Zugabe überhaupt kein Farbübertritt in den Harn erfolgte. Nachdem die Arbeiten unter Baur von Mißfeld[6]), Fries[7]), Hermelingmeier[8]), Fatheuer[9]) am Mond'schen Darmpräparat[10]), von Kröpelin[11]) an der Froschhaut und von Hoffmann[12]) an den Gehirnzellen eine vermehrte Farbdurchlässigkeit bei Gegenwart von Harnstoff ergeben hatte, fand Barckhausen[13]) bei seinen noch unveröffentlichen Versuchen, daß bei venöser Zugabe von Cyanol und gleichzeitigem Harnstoffzusatz und zwar arteriell und venös, auch beim Durchströmungspräparat der überlebenden Froschniere ein Farbdurchtritt erzwungen wird, der auch durch Zugabe eines Narkotikums, nämlich des Hepthylalkohols, nicht aufgehoben wurde, sondern im Gegenteil verstärkt hervortrat.

Auf Veranlassung von Professor Baur untersuchte ich zunächst den Einfluß von Kaliumcyanid sowie auch verschiedener Narkotica auf die von Barkhausen gefundene Harnstoffwirkung an der überlebenden Froschniere.

Die Versuchsanordnung übernahm ich von Barckhausen, der sie in seiner Arbeit näher beschrieben hat. Als Durchströmungsflüssigkeit verwendete ich die von Barkan-Brömser-Hahn, der ich je nach den Versuchen venös 0,01% Cyanol und $^1/_{1000}$ mol. Kaliumcyanid und arteriell und venös 0,5% Harnstoff zusetzte.

Die Harnstoffwirkung wurde in derselben Weise bei Durchströmungen mit Tyrodelösung bestätigt. Die Sekretion war schlechter, sodaß die Durchströmungslösung nach Barkan-Brömser-Hahn mehr den physiologischen Verhältnissen entspricht.

Tabelle I. Cyanol.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Harnstoff-Gehalt	Durchströmungsflüssigkeit
2a	20 Min.	0,05	0,05	0,3 %	farblos	arteriell: R.
	15 Min.	0,06	0,05	0,35%	farblos	venös: R. + 0,01% Cyanol.
2b	15 Min.	0,05	0,05	0,3 %	blau	arteriell: R. + 0,5% H.
	15 Min.	0,1	0,05	0,35%	blau	venös: R. + 0,5% H. +
6a	30 Min.	0,08	0,1	0,38%	blau	0,01% Cyanol.

Zeichenerklärung:

R. = Durchströmungslösung nach Barkan-Brömser-Hahn
r. N. l. N. = rechte Niere und linke Niere
H. = Harnstoff
Cy. = Cyanol

Tabelle Ia. Cyanol.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Harnstoffgehalt	Durchströmungsflüssigkeit
4a	20 Min.	0,05	0,05	0,37%	blau	0,53%	art. Ringerlösung.
	20 Min.	0,07	0,05	0,37%	blau	0,53%	ven. R. + 0, 5% H. + 0.01% Cy.
4b	20 Min.	0,05	0,05	0,6 %	hellblau		art.: R. + 0,5% H.
	30 Min.	0,05	0,05	0,63%	farblos	0,55%	ven.: R. + 0,5% H + 0,01% Cy.
5a	10 Min.	0,05	0,05	0,58%	farblos		+ 0,0065% K CN
	10 Min.	0,1	0,1	0,58%	farblos		
5b	10 Min.	0,04	0,04	0,56%	farblos		art.: R. + 0,5% H.
	10 Min.	0,06	0,06	0,53%	blau	0,54%	ven.: R. + 0,5% H.
	30 Min.	0,08	0,1	0,53%	blau		+ 0,01% Cyanol.
6a	30 Min.	0,1	0,1	0,38%	blau		art. R. + 0,5% H. ven. R. + 0,5% H. + 0,01% Cyanyl.
6b	30 Min.	0,05	0,05	0,6 %	farblos		art. R. + 0,5% H. ven. R. + 0,5% H + 0,01% Cyanol. + 0,0065% KCN.

Aus vorstehenden Tabellen I und Ia sehen wir, daß durch KCN-Zugabe die Harnstoffwirkung aufgehoben wird und der Urin farblos wird.

Die stichprobenartigen Harnstoffbestimmungen ergaben fast stets eine geringe Konzentrierung. Die Kochsalzbestimmungen zeigen, daß die Nieren bei Zugabe von Harnstoff und Cyanol normale Verdünnungsarbeit leisten; dagegen steigt in der Vergiftungsphase mit KCN der Kochsalzgehalt stark an. Er entspricht fast dem der Durchströmungsflüssigkeit. Versuch 5a und 5b zeigt, daß

die Vergiftung von KCN eine irreversible Schädigung der Niere hervorruft; denn auch bei folgender KCN-freier Durchströmung bleiben die Kochsalzwerte gleich hoch. Das ist umso erstaunlicher, da die KCN-„Narkose" im Bezug auf die Harnstoffwirkung reversibel ist, d. h. der Farbstoff tritt nach Umschalten auf KCN-freie Durchströmung und Harnstoffzusatz wieder auf.

Nachdem die KCN-Vergiftung eine Aufhebung der Harnstoffwirkung ergeben hatte, suchten wir nach einem typischen Narkoticum, das dieselbe Wirkung hervorbringt. Zunächst machten wir Versuche mit Äthylalkohol (0,1%), gaben diese jedoch wieder auf, da die Farbe schon durchging, obwohl der Kochsalzgehalt noch niedrig, die Niere also noch nicht narkotisiert war. Als nächstes Narkoticum versuchten wir Chloralose, eine Zusammensetzung von Chloralhydrat und Glykose. Die Niere wurde zwar dadurch rasch narkotisiert, doch kam gleichzeitig die Farbe mit durch, sodaß wir auch diese Versuche nicht fortsetzten.

Wir suchten nun aus der Reihe der Harnstoffderivate ein Narkoticum aus und wählten das Phenylurethan. Die Versuche sind in folgender Tabelle II festgelegt.

Tabelle II. Cyanol.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Durchströmungsflüssigkeit
9a	30 Min.	0,2	0,1	0,58%	farblos	arteriell: Ringerl. venös: R. + 0,01% Cyanol
9	30 Min.	0,2	0,2	0,46%	Farbsp.	+0,1% Phenylurethan.
9b	20 Min.	0,15	0,15	0,58%	hellblau	
	20 Min.	0,1	0,1	0,46%	hellblau	arteriell: R.+0,5% H.
10a	20 Min.	0,05	0,05	0,35%	blau	venös: R. + 0,5% H.
	20 Min.	0,1	0,1	0,35%	blau	+ 0,01% Cyanol
	20 Min.	0,05	0,05	0,4 %	blau	
10b	20 Min.	0,05	0,05	0,58%	Farbsp.	arteriell: R.+0,5% H.
	20 Min.	0,1	0,1	0,58%	Farbsp.	ven.: R. + 0,5%H.+0,01% Cyanol + 0,1% Phenylur.
13a	10 Min.	0,04	0,04	0,29%	hellblau	arteriell: R. + 0,5% H.
	20 Min.	0,05	0,05	0,3 %	blau	venös: R.+ 0,5% H.+ 0,01
	20 Min.	0,04	0,04	0,4 %	blau	% Cyanol + 0,1% Phenyl.
13b	20 Min.	0,1	0,08	0,62%	Farbsp.	art.: R. + 0,5% H. venös:
	20 Min.	0,08	0,08	0,64%	Farbsp.	R. + 0,5% H. + 0,01% Cyanol + 0,1% Phenylur.

Die Versuche aus Tabelle II zeigen, daß wir im Phenylurethan ein Narkotikum gefunden haben, das ebenso wie die KCN-Vergiftung die Harnstoffwirkung fast aufhebt. Wir sahen hier keine vollständige Farbfreiheit im Narkosestadium auftreten, sondern es blieb eine Spur Farbe erhalten. Es könnte dies darauf zurück-

zuführen sein, daß das Phenylurethan selbst ein Harnstoffderivat ist. Bei den nun folgenden Versuchen wurde weiterhin Phenylurethan als Narkotikum verwendet.

Um zu zeigen, daß die Harnstoffwirkung und ihre Narkotisierbarkeit nicht nur beim Cyanol auftritt, sondern allgemeine Gültigkeit hat, untersuchte ich weiterhin basische, saure und neutrale Farbstoffe. Die Versuche wurden so ausgeführt, daß ich erst mit Ringerlösung durchströmte, dann mit Harnstoffzusatz und schließlich unter venöser Zugabe des Narkotikums. Die Farbunterschiede wurden meistens kolorimetrisch festgelegt.

Basische Farbstoffe.

Aus den einzelnen Versuchen greife ich immer den markantesten heraus. Kochsalzwert ist stets bestimmt, der Harnstoffgehalt nur stichprobenhaft. Die Konzentration der Farbstoffe schwankt. Sie wurde je nach der Intensität der Farbstoffe variiert.

Methylenblau.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Harnstoff-Gehalt	Durchströmungsflüssigkeit
14	60 Min.	0,05	0,05	0,5 %	farblos	arteriell: R. venös: R. + 0,02% Methylenblau.
16	60 Min.	0,05	0,05	0,58%	blau	art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H. + 0,02% M.
18	60 Min.	—	0,03	0,6 %	blau	
	60 Min.	0,04	—	0,64%	farblos	art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H. + 0,02% M. + 0,1% Phenylurethan.

Nach den Versuchen ist die größere Farbdurchlässigkeit bei Gegenwart von Harnstoff sehr deutlich. Der hohe Kochsalzwert zeigt, daß durch den Farbstoff eine Schädigung der Niere eintritt. Ebenso tritt nach kurzer Zeit schon eine Sekretionshemmung ein. Die Sekretion versiegt ganz, sobald die gesamte Niere von Farbstoff ergriffen ist. Selbst die Venenwand ist äußerst stark von Farbstoff injiziert.

Toluidinblau.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Farbkonz.	Durchströmungsflüssigkeit
21	20 Min.	0,05	0,05	0,58%	farblos		art.: R. ven: R + 0,005% T.
	30 Min.	0,1	0,1	0,58%	hellblau	0,00065%	
	30 Min.	0,1	0,1	0,6 %	hellblau	0,0006 %	
19	20 Min.	0,04	0,03	—	blau		art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H. 0,005% T.
	25 Min.	0,05	0,1	0,58%	blau	0,002 %	
	30 Min.	0,05	0,1	0,58%	blau	0,0018 %	
	45 Min.	0,04	0,1	0,62%	hellblau	0,0007 %	art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H. 0,005% T + 0,1% Ph. ur.

Die Niere ist für Toluidinblau durchlässig, ein Harnstoffzusatz verstärkt diese Durchlässigkeit.

Es tritt aber schon durch den Farbstoff eine Schädigung der Nieren ein, wie der stets hohe Kochsalzwert zeigt. Der Konzentrationszuwachs bei Harnstoff geht ungefähr von 0,0006% auf 0,02%, um bei der Narkose auf 0,0007% zu sinken.

Nilblau.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Farbkonz.	Durchströmungsflüssigkeit
23	30 Min.	0,05	0,05	0,48%	blau		art.; R. ven.: R. +
	30 Min.	0,05	0,05	0,58%	blau	0,0017 %	0,003% Nilb.
26	50 Min.	0,06	0,06	0,58%	blau		art.: R. + 0,5% H.
	40 Min.	0,2	0,1	0,58%	blau	0,0008 %	ven.: R. + 0,5% H.
	40 Min.	0,1	0,2	0,6 %	blau	0,0009 %	+ 0,003% Nilbl.
28	15 Min.	0,2	0,2	0,58%	hellblau		art.: R. + 0,5% H.
	15 Min.	0,2	0,2	0,58%	hellblau	0,00045%	ven.: R. + 0,5% H.
	20 Min.	0,2	0,2	0,58%	hellblau	0,00045%	+ 0,003% Nilbl. + 0,1% Phen. ur.

Wir finden in vorstehender Tabelle, daß bei Nilblau im Gegensatz zu den bisherigen Farbstoffen, die Farbe unter Harnstoffzusatz nicht vermehrt durchtritt, im Gegenteil, die Konz. des Farbstoffes nimmt ab (v. 0,0017% auf 0,00045%. Im Narkosestadium tritt die Farbe zurück, sie ist am stärksten bei der einfachen Ringerdurchströmung.

Malachitgrün.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Farbkonz.	Durchströmungsflüssigkeit
29	30 Min.	0,05	0,5	0,52%	farblos		art.: R. ven.: R: + 0,006% Malachitgr.
31	20 Min.	0,1	0,12	0,62%	grün	0,001%	art.: R. + 0,5% H.
	30 Min.	0,05	0,05	0,58%	grün	0,0008%	ven.: R. + 0,5% H. + 0,006% M.
30	20 Min.	0,1	0,1	0,63%	Farbsp.	n. kolorim.	art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H.
	35 Min.	0,08	0,08	0,56%	Farbsp.	n. kolorim.	+ 0,006% M + 0,1% Veron. Na

Bei Malachitgrün finden wir die typische Harnstoffwirkung ebenfalls bestätigt. Der Harnstoffgehalt betrug im Versuch 31 0,6%. — Im vorgehenden sowie in den folgenden Versuchen wurde als Narkoticum ein Derivat der Diäthylbarbitursäure ver-

wendet und zwar das Veronal-Natrium, da das Phenylurethan sich äußerst schwer löst und vielleicht die reine Narkosewirkung als ein Harnstoffderivat beeinflußt. Die Narkosewirkung des Veronalnatriums wurde an Ringerdurchströmungen festgestellt. Der vorher niedrige Kochsalzwert sprang während der Narkose auf 0,46 —0,63%. Das Veronal-Natrium wurde wieder in 0,1%iger Konzentration verwendet.

Methylviolett.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Farbkonz.	Durchströmungsflüssigkeit
32	15 Min.	0,06	0,06	0,58%	farblos		art: R. ven: R.
	30 Min.	0,04	0,04	0,58%	farblos		+ 0,006% Methylv.
34	30 Min.	0,05	0,05	0,6 %	hell-lila	0,001%	art.: R. + 0,5% H.
	30 Min.	0,05	0,05	0,58%	hell-lila	0,0009%	ven.: R. + 0,5% H. + 0,006% M.
35	30 Min.	0,04	—	0,62%	farblos		art.: R. + 0,5% H ven.: R. + 0,5% H. +0,006% M. + 0,1% Veronalnatrium

Auch hier finden wir wieder, daß durch Harnstoffzusatz die Farbe durchtritt und daß die Narkose diese Wirkung wieder aufhebt. Der hohe Kochsalzgehalt sagt uns, daß die Niere nicht mehr normale Verdünnungsarbeit leistet. Die Sekretion ist sehr langsam und versiegt, wenn die gesamte Niere von Farbstoff ergriffen ist.

Dahlia.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Farbkonz.	Durchströmungsflüssigkeit
38	20 Min.	0,06	0,06	0,43%	farblos		art.: R. ven: R. +0,006% D.
	30 Min.	0,05	0,05	0,58%	lila		art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H.
	30 Min.	0,1	0,1	0,63%	lila	0,0018%	+ 0,006% D.
40	30 Min.	0,1	0,05	0,63%	farblos		art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H.
	30 Min.	0,05	0,13	0,6 %	farblos		+ 0,006% D. + 0,1% Ver. Na.

Ebenso finden wir bei Dahlia unsere Harnstoffwirkung wieder bestätigt. Der Harnstoffgehalt während des Narkosestadiums beträgt 0,5%, entspricht also dem der Durchströmungsflüssigkeit. Der Kochsalzwert ist von Anfang an gleich hoch. Die durch Harn-

stoff erzwungene Durchlässigkeit bei Dahlia wird durch Veronal-Natrium aufgehoben.

Safranin.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Farbkonz.	Durchströmungsflüssigkeit
41	30 Min.	0,06	0,06	0,49%	hellrot	0,0004%	art.: R. ven.: R. + 0,006% Safr.
44	30 Min.	0,1	0,1	0,52%	rot	0,0012%	art.: R. + 0,5% H.
	30 Min.	0,1	0,1	0,5 %	rot	0,0012%	ven.: R. + 0,5% H.
	30 Min.	0,05	0,05	0,48%	rot	0,001%	+ 0,006% Safr.
43	20 Min.	0,08	0,08	0,58%	hellrot	0,0006%	art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H. + 0,006% Safr. + 0,1% Ver. Na.
	25 Min.	0,15	0,15	0,52%	hellrot	0,0006%	

Die Farbe kommt zwar schon bei einfacher Ringerdurchströuung durch, ist aber bei Zusatz von Harnstoff wesentlich konzentrierter, und geht bei Veronalnatriumzusatz wieder fast auf die Konzentration der Ringerdurchströmung zurück. Es tritt fast stets bei Harnstoffzusatz eine bessere Sekretion ein, ebenfalls im Narkosestadium.

Prune pure.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Farbkonz.	Durchströmungsflüssigkeit
45	25 Min.	0,06	0,1	0,58%	blau	0,0008%	art.: R. ven.: R. + 0,006% Pr p.
	25 Min.	0,2	0,1	0,58%	dkelblau.	0,0016%	art.: R. + 0,5% H.
	25 Min.	0,1	0,1	0,58%	dkelblau.	0,0018%	ven.: R. + 0,5% H. + 0,006% Pr. p.
47	20 Min.	0,05	0,05	0,62%	blau	0,0009%	art.: R. + 0,5% H ven.: R. + 0,5% H + 0,006% Pr. p. + 0,1% Veron. Na.
	20 Min.	0,08	0,08	0,62%	blau	0,001%	

Bei diesen basischen Farbstoffen sehen wir ebenfalls, daß der Harnstoff einen vermehrten Farbdurchtritt erzwingt und daß bei Zugabe des Narkoticums der Harnstoff keinen Einfluß mehr ausübt. Der Harnstoffgehalt betrug bei Versuch 45 0,55%, im Narkosestadium dagegen 0,4%.

Zusammenfassend können wir sagen, daß wir bei fast allen geprüften basischen Farbstoffen, mit Ausnahme des Nilblau einen

deutlichen vermehrten Farbübertritt in den Urin haben und daß die Narkose durch Phenylurethan, bzw. durch Veronal-Natrium die Harnstoffwirkung wieder aufhebt.

Der Kochsalzwert ist fast stets unnatürlich hoch, sodaß eine Schädigung der Niere durch die Farbstoffe wahrscheinlich ist. Der Harnstoffgehalt schwankt dabei zwischen 0,4—0,6%, meist zeigt er eine geringe Konzentrierung, die von David[4]) als die Norm angegeben wird.

II. Saure Farbstoffe.

Die Versuche wurden bei den sauren Farben in derselben Weise wie bei den basischen durchgeführt. Die einzelnen Farbstoffe lieferten folgendes Ergebnis.

Lichtgrün.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Farbkonz.	Durchströmungsflüssigkeit
48	30 Min.	0,05	0,05	0,38%	farblos		art.: R. ven.: R. + 0,01% Lichtgr.
	45 Min.	0,1	0,05	0,58%	hellgr.	0,0015%	art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H. 0,01% Lichtgr.
51	45 Min.	0,05	0,05	0,5 %	hellgr.	0,0014%	
50	30 Min.	0,05	0,05	0,58%	Farbsp.	0,001%	art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H. + 0,01% Lichtgr. +0,1% Ver. Na.
	30 Min.	0,05	0,05	0,6 %	Farbsp.	0,0009%	

Wir sehen bei dem sauren Farbstoff Lichtgrün ebenfalls durch Harnstoffzusatz einen Farbdurchtritt zum Vorschein kommen. Bei Zugabe von Veronalnatrium wird zwar die Farbintensität geringer, jedoch bleiben hier Farbspuren vorhanden.

Wasserblau.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Farbkonz.	Durchströmungsflüssigkeit
52	20 Min.	0,05	0,05	0,58%	farblos		art.: R. ven.: R. + 0,1% W.
	20 Min.	0,05	0,05	0,62%	farblos		art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H. + 0,01% W blau
	20 Min.	0,05	0,03	0,6 %	farblos		
	30 Min.	0,05	0,03	0,58%	farblos		art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H + 0,01% W.blau + 0,1% Veron. Na.
	20 Min.	0,04	—	0,58%	farblos		

Wir erzwingen trotz des Harnstoffgehaltes keinen Farbdurchtritt. Die Sekretion hörte auf, die Niere selbst hatte den Farbstoff stark gespeichert.

Orange.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Farbkonz.	Durchströmungsflüssigkeit
55	30 Min.	0,05	0,05	0,46%	orange	0,013%	art.: R. ven.: R. + 0,02% Orange.
	30 Min.	0,05	0,05	0,5 %	orange		art.: R. + 0,5% H ven.: R. + 0,5% H
56	30 Min.	0,1	0,05	0,58%	orange	0,019%	+ 0,02% Orange
	45 Min.	0,1	0,1	0,58%	hell-orange	0,014%	art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H.

Wir sehen auch hier bei dem sauren Farbstoff Orange die typische Harnstoffwirkung bestätigt, die durch das Narkoticum wieder aufgehoben wird. Auch ohne Harnstoffzusatz geht Orange durch die Nieren.

Anilinblau.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Farbkonz.	Durchströmungsflüssigkeit
58	30 Min.	0,05	0,05	0,58%	farblos		art.: R. ven.: R. + 0,01% A.blau
	30 Min.	0,05	0,05	0,58%	farblos		art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H. + 0,01% A blau
	30 Min.	0,05	0,05	0,58%	farblos		
59	40 Min.	0,1	0,05	0,58%	farblos		art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H. + 0,01% A.blau + 0,1% Veron. Na.

Aus vorstehender Tabelle geht hervor, daß bei Anilinblau der Harnstoffzusatz keinen Farbdurchtritt erzwingt. Der Kochsalzgehalt, ist auch wie bei den vorhergehenden Farbstoffen, immer erhöht, ein Zeichen, daß die Niere nicht mehr fähig ist, normale Verdünnungsarbeit zu leisten.

Alizarinsulfosaures Na.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Farbkonz.	Durchströmungsflüssigkeit
60a	30 Min.	0,1	0,1	0,48%	hellrot	0,0014%	art.: R. ven.: R + 0,01% A.
60b	30 Min.	0,12	0,1	0,46%	rot	0,002%	art.: R + 0,5% H ven.: R + 0,5% H + 0,01% A Na
61	25 Min.	0,09	0,08	0,41%	rot	0,0019%	
	20 Min.	0,1	0,12	0,5 %	hellrot	0,0012%	art.: R + 0,5% H ven.: R + 0,5% H. + 0,01% A + 0,1% Veron. Na.

Im Gegensatz zum Anilinblau haben wir hier wieder eine ausgesprochene Harnstoffwirkung. Der Harnstoffgehalt beträgt in Versuch 60b und 61 0,45%. Die Nierenarbeit ist dabei nicht allzu stark geschädigt, die Sekretion ist gut.

Hessisch Purpur.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Harnstoffgehalt	Durchströmungsflüssigkeit
63	30 Min.	—	0,1	0,6 %	farblos		art.: R. ven.: R
	30 Min.	0,05	0,1	0,62%	farblos		+ 0,03% h. P.
	30 Min.	0,05	0,05	0,63%	farblos		art.: R + 0,5% H
65	30 Min.	—	0,13	0,6 %	farblos	0,45%	ven.: R. + 0,5% H. + 0,03% h. P.
	30 Min.	—	0,1	0,64%	farblos		art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H.
	30 Min.	—	0,15	0,64%	farblos	0,4%	+ 0,03% h. P. + 0,1% Ver.

Die Farbundurchlässigkeit wird auch bei Harnstoffzusatz nicht aufgehoben.

Der Kochsalzgehalt ist stark erhöht.

Ebenso wie im vorhergehenden Versuch haben wir auch im folgenden Versuch bei allen Durchströmungen mit Azoblau keine Harnstoffwirkung nachweisen können.

Azoblau.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Harnstoff-Gehalt	Durchströmungsflüssigkeit
66	30 Min.	0,05	0,1	0,58%	farblos	art.: R. ven.: R. + 0,03% Azoblau
	30 Min.	0,05	0,13	0,58%	farblos	arteriell: R. + 0,5% H.
	30 Min.	0,05	0,1	0,53%	farblos	ven.: R. + 0,5% H. + 0,03% A.
	40 Min.	0,05	0,1	0,58%	farblos	art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H, + 0,03% A.blau + 0,1% Ver.Na.

Patentblau.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Farbkonz.	Durchströmungsflüssigkeit
68	30 Min.	0,07	0,05	0,58%	Farbsp.	n.kol.bar	art.: R. Ve. R. + 0,01% P.
	40 Min.	0,1	0,1	0,58%	blau	0,0013%	art: R. + 0,5% H. ven: R + 0,5% H. + 0,1% P. blau
	40 Min.	0,05	0,05	0,6 %	blau	0,001%	
70	40 Min.	0,1	0,1	0,62%	hellblau	0,0005%	art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H. + 0,01% P. + 0,1% Veron. Na.

Der Harnstoff wirkt hier deutlich fördernd auf die Farbdurchlässigkeit. Durch Zugabe des Narkoticums erzielen wir eine starke Verminderung des Farbstoffgehaltes im Harn.

Uranin.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Farbkonz.	Durchströmungsflüssigkeit
71a	35 Min.	0,05	0,05	0,58%	Farbsp.	n.kol.bar	art: R. ven: R. + 0,01% U.
71b	30 Min.	0,05	0,05	0,58%	hellgrün	0,0015%	art.: R + 0,5% H. ven: R. + 0,5% H. + 0,01% U.
	40 Min.	0,2	0,2	0,58%	hellgrün	0,0016%	
72	60 Min.	0,3	0,3	0,6 %	Farbsp.	0,0009%	art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H. + 0,01% U. + 0,1% Veron Na.
	60 Min.	0,3	0,3	0,63%	Farbsp.		

Auch bei Uranin finden wir einen deutlichen Farbdurchtritt durch Harnstoffzusatz. Die Narkose bewirkt eine Aufhebung.

Bei den geprüften sauren Farbstoffen ist also die Harnstoffwirkung nachweisbar bei: Lichtgrün, Alizarinsulfosaures Na., Cyanol, Uranin, Orange und Patentblau. Der Kochsalzgehalt ist auch bei den sauren Farbstoffen für die Norm zu hoch. Der Harnstoffgehalt schwankt zwischen 0,4—0,6%, wobei wir die von David[4]) angegebene Konzentrierung oft nicht feststellen konnten.

[4]) Der Harnstoffgehalt betrug bei Versuch 71b 0,6%, bei Versuch 72 0,62%.

III. Kongoblau.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Farbkonz.	Durchströmungsflüssigkeit
76	30 Min.	0,05	0,05	0,58%	farblos		art.: R. ven.: R. + 0,01% Kongoblau
	30 Min.	0,1	0,1	0,60%	Spuren		art.: R. + 0,5% H. ven.: R + 0,5% H. + 0,01% Kongobl.
	30 Min.	0,13	0,17	0,6 %	hellrot	0,0018%	
77	30 Min.	0,1	0,1	0,6 %	Farbsp.	0,001%	art.: R + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H. + 0,01% Kongobl. + 0,1% Veron. Na.
	40 Min.	0,15	0,1	0,6 %	Spuren		

Auch bei diesem neutralen Farbstoffe finden wir, wie aus vorstehender Tabelle hervorgeht, daß der Harnstoffzusatz einen Farbdurchtritt bewirkt, wenn auch der Unterschied in der Farbe kollorimetrisch nicht so auffallend ist. Die Farbe ist nicht direkt blau, im Urin, sondern neigt vielmehr zur rötlichen Seite hin, sodaß kolorimetrisch der Unterschied schwer festzustellen ist.

Das Verhalten von Kochsalz und Harnstoffspiegel in ihren Beziehungen zur „Harnstoff- und Narkosewirkung".

Die bisher veröffentlichten Versuche über die Harnstoffwirkung im Sinne einer verstärkten Durchlässigkeit ergeben immer und immer wieder die große Allgemeingültigkeit, mit dem Hinweis auf die große biologische Rolle, die allem Anschein nach der Harnstoff in dieser Richtung spielt.

An geeigneten Objekten konnte stets eine Wechselwirkung zwischen Harnstoff und Narkose insofern festgestellt werden, als beispielsweise der vermehrte, bzw. erzwungene Farbdurchtritt sich als „narkotisierbar" erwies. Trotz des großen, bisher zusammengetragenen Materials konnte aber nichts Wesentliches über die Art der Harnstoffwirkung ausgesagt werden.

Die Nierendurchströmungsversuche von Barckhausen und mir ergaben nun experimentell leicht die Möglichkeit, die Frage zu prüfen: Verschwindet bei der Aufhebung der Harnstoffwirkung durch die Narkose der Harnstoff aus dem sezernierten Harn, wie bei der Annahme einer Wechselwirkung zwischen Narkose und Harnstoff eigentlich anzunehmen ist.

Wir haben daher im folgenden den Harnstoffgehalt bei mehreren Reihenversuchen systematisch bestimmt, gleichzeitig das Verhalten des Kochsalzgehaltes geprüft. (Kochsalzbestimmungen nach Mohr, Harnstoffbestimmung nach Joshimatsu, Tohoku Journal of exp. Med. 1929, XIII, 1 und 1929, XIV,52).

Da bei einer normalen Durchströmung ohne Harnstoffzusatz zu der Durchströmungsflüssigkeit die Niere Harnstoff ausscheidet, wurde im folgenden Versuch festgelegt, wie lange diese Harnstoffausscheidung anhält, welche Größenordnung ihr zugrunde liegt, da ja dieser Wert unter Umständen in Abzug zu bringen ist.

Einfache Durchströmung mit Barkan-Brömser-Hahn-Lösung.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Harnstoff-Gehalt
100	20 Min.	0,05	0,05	0,3 %	0,2 %
	20 Min.	0,05	0,05	0,32%	0,12%
	20 Min.	0,05	0,05	0,3 %	0,1 %
	30 Min.	0,08	0,08	0,3 %	—

Wie das vorstehende Experiment zeigt, beträgt der Harnstoffgehalt 0,2%, eine Zahl, die wir immer wieder fanden mit einer stetigen Abnahme, sodaß nach ungefähr 90 Minuten der Harn harnstofffrei ist.

Die folgende Tabelle IIIa zeigt nun die Harnstoffwerte von 3 Versuchen normal, dann den Harnstoffgehalt des Harns bei Zusatz von 0,5% Harnstoff und das Verhalten der Harnstoffwerte bei Zusatz von Harnstoff und Kaliumcyanid, bzw. Phenylurenthan, bzw. Veronal-Natrium.

Wir sehen, daß bei 0,5% Harnstoffzusatz eine geringe Verminderung eintritt gegenüber dem Harnstoffgehalt der Durchströmungslösung und daß KCN, bzw. Phenylurethan und Veronal-Natrium diese Verminderung etwas ausgleichen. Der Harnstoff geht, wie ja bekannt, sehr leicht durch die Nieren hindurch und zeigt bei Narkose eine verstärkte Tendenz des Durchtretens.

Wie die nächste Tabelle IIIb zeigt, ändern sich die oben geschilderten Verhältnisse n i c h t bei Zusatz eines Farbstoffes.

Tabelle IIIa.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Harnstoff-Gehalt	Durchströmungsflüssigkeit
87	15 Min.	0,06	0,06	0,4 %	0,26%	
	15 Min.	0,05	0,05	0,3 %	0,2 %	
90a	15 Min.	0,05	0,03	0,34%	0,2 %	arteriell: Ringer.
	15 Min.	0,05	0,05	0,32%	0,3 %	Venös: Ringer.
99	20 Min.	0,05	0,05	0,3 %	0,2 %	
	20 Min.	0,05	0,05	0,32%	0,1 %	
88a	15 Min.	0,05	0,05	0,4 %	0,45%	
	15 Min.	0,05	0,05	0,34%	0,45%	
	15 Min.	0,05	0,05	0,36%	0,45%	arteriell: R. + 0,5% H.
90b	20 Min.	0,1	0,1	0,3 %	0,45%	venös: R. + 0,5% H.
	20 Min.	0,1	0,1	0,34%	0,4 %	
	30 Min.	0,05	0,05	0,58%	0,5 %	arteriell: R. + 0,5% H.
91a	20 Min.	0,06	0,06	0,58%	0,6 %	venös: R. + 0,5% H. +
	15 Min.	0,05	0,05	0,6 %	0,6 %	0,0065% Kaliumcyanid.

Fortsetzung von Tabelle IIIa.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Harnstoff-Gehalt	Durchströmungsflüssigkeit
88b	15 Min.	0,1	0,1	0,58%	0,6 %	arteriell: R. + 0,5% H.
	15 Min.	0,1	0,1	0,58%	0,5 %	venös: R. + 0,5% H. +
	20 Min.	0,12	0,1	0,6 %	0,6 %	0,1% Phenylurethan.
92a	15 Min.	0,05	0,1	0,48%	0,5 %	arteriell: R. + 0,5% H.
	10 Min.	0,05	0,08	0,5 %	0,55%	venös: R. + 0,5% H. + 0,1% V. Na.
91b	15 Min.	0,05	0,05	0,58%	0,5 %	art.: R. + 0,5% H. ven. R. + 0,5% H. (Nach d. KCN-Vergiftung).
88c	20 Min.	0,08	0,06	0,6 %	0,55%	art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H. (Nach d. Nark. v. Phenylurethan).
92b	15 Min.	0,05	0,05	0,5 %	0,5 %	art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H. (Nach d. Nark. v. Veron. Natrium).

Tabelle IIIb.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Harnstoffgehalt	Durchströmungsflüssigkeit
93a	15 Min.	0,05	0,05	0,3 %	farblos	0,2 %	art.: R. ven.: R.
	20 Min.	0,1	0,05	0,3 %	farblos	0,2 %	+ 0,01% Cyanol.
93b	30 Min.	0,1	—	0,29%	blau	0,5 %	art.: R. + 0,5% H.
94a	15 Min.	0,1	0,1	0,29%	blau	0,6 %	ven.: R. + 0,5% H.
	15 Min.	0,15	0,17	0,32%	blau	0,6 %	+ 0,01% Cyanol.
93c	15 Min.	0,1	0,18	0,6 %	farblos	0,6 %	art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H.
	15 Min.	0,1	0,1	0,65%	farblos	0,6 %	+ 0,01% Cyanol + 0,0065% KCN
95a	15 Min.	0,1	0,1	0,58%	Farbspur.	0,6 %	art.: R. + 0,5% H.
	10 Min.	0,15	0,15	0,6 %	Farbspur.	0,45%	ven.: R. + 0,5% H.
	10 Min.	0,1	0,1	0,64%	Farbspur.	0,4 %	+ 0,01% Cyanol. + 0,1% Phenylur.
94b	15 Min.	0,1	0,1	0,5 %	farblos	0,6 %	art.: R. + 0,5% H ven.: R. + 0,5% H.
	20 Min.	0,15	0,2	0,5 %	farblos	0,6 %	+ 0,01% Cyanol + 0,1% Veron. Na.
93c	20 Min.	0,05	0,05	0,62%	blau	0,6 %	art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H. + 0,01% Cyanol. (n. d. KCN. Verg.)
95b	15 Min.	0,1	0,1	0,6 %	blau	0,6 %	art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H. + 0,01% Cy (n d. Nark. v. Ph. Ureth.)
94c	15 Min.	0,1	0,1	0,58%	blau	0,5 %	art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H. + 0,01% Cy. (n d. Nark. v. V. Na.).

Tabelle IIIc.

Nr.	Durchströmungszeit	Harnmenge r.N.	Harnmenge l.N.	NaCl-Gehalt	Farbe	Harnstoffgehalt	Durchströmungsflüssigkeit
97	40 Min.	0,05	0,05	0,58%	farblos	0,3 %	art.: R. ven.: R. + 0,006% Methylviol.
	45 Min.	0,05	0,05	0,58%	hell-lila	0,45%	art.: R. + 0,5% H.
98	40 Min.	0,05	0,05	0,6 %	hell-lila	0,5 %	ven.: R. + 0,5% H. + 0,006% M.
	45 Min.	0,05	0,05	0,56%	farblos	0,5 %	art.: R. + 0,5% H. ven.: R. + 0,5% H
	45 Min.	0,03	0,03	0,58%	farblos	0,55%	+ 0,006% M. + 0,1% Veronalnatrium

Obwohl also der Farbstoff erst durch den Harnstoffzusatz die Nieren passieren kann und diese Durchlässigkeit durch KCN, Phenylurethan und Veronal-Natrium aufgehoben werden kann, bleibt der Harnstoffgehalt im Harn unbeeinflußt.

Dasselbe ist der Fall bei einem Farbstoff, der die Nieren stark schädigt wie beispielsweise das Methylviolett. (Tabelle IIIc).

Es scheint also, als ob die Harnstoffwirkung in einer Änderung der physiko-chemischen Eigenschaften der Farbstoffe zu suchen ist. Wir möchten uns aber vorläufig noch nicht auf etwas Bestimmtes festlegen.

Der Kochsalzgehalt ist bei fast allen Durchströmungen erhöht, wenn man die von David[4]) festgelegte Konzentration von 0,2—0,3% als Norm annimmt. Bei Cyanol liegen die Kochsalzwerte innerhalb dieser Grenzen; vielleicht bedeutet die Kochsalzerhöhung bei den anderen untersuchten Farbstoffen eine Schädigung der Niere.

Eine Beziehung zwischen Harnstoffwirkung und Kochsalzgehalt ist nicht festzustellen.

Zusammenfassung.

1. Es zeigte sich, daß die von den früheren Autoren gefundene „Harnstoffwirkung" im Sinne einer verstärkten Durchlässigkeit für Farbstoffe auch für die Froschniere gilt,
2. ferner, daß KCN und geeignete Narkotica die Harnstoffwirkung aufhebt. Dieser Vorgang ist reversibel.
3. Basische sowie auch saure Farbstoffe unterliegen der Harnstoffwirkung und der Beeinflussung durch KCN und Narkotica.
4. Bei Durchprüfung der NaCl und Harnstoffwerte im Harn ergab sich, daß, obwohl die Farbstoffe erst durch Harnstoffzusatz die Nieren passieren, oder ihr Durchtritt verstärkt

werden kann, diese Durchlässigkeit durch „Narkose" wieder aufgehoben werden kann, aber der Harnstoffgehalt im Harn während der Narkose unbeeinflußt bleibt.

5. Kochsalzgehalt und Harnstoffwirkung stehen in keiner erkennbaren Beziehung.

Herrn Professor Dr. med. M. Baur danke ich für die Überlassung des Themas und für die liebenswürdige Mithilfe bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Schriftennachweis.

1. Joshida: Pflügers Arch., Band 206, Seite 1, 1924.
2. Barkan-Brömser-Hahn: Ztschr. f. Biol., Band 74, 37, 1924.
3. Hamburger und Brinkmann: Bioch. Ztschr., Bd. 88, 97, 1918.
4. David: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Band 206, 492, 1922.
5. David: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Band 206, 492, 1922.
5. Schulten: Pflügers Arch., Band 208, 1925.
6. Mißfeld: Inaugural-Dissertation, Kiel 1930.
7. Fries: Inaugural-Dissertation, Kiel 1930.
8. Hermelingmeier: Inaugural-Dissertation, Kiel 1930.
9. Fatheuer: Inaugural-Dissertation, Marburg 1933.
10. Mond: Pflügers Arch., Band 206, H. 2/3, 1924.
11. Kröpelin: Inaugural-Dissertation, Kiel 1930.
12. Hoffmann: Inaugural-Dissertation, Marburg 1932.
13. Barckhausen: noch nicht veröffentlicht.

Lebenslauf.

Als Tochter des verstorbenen Oberlehrers Ernst Frommhold und dessen Ehefrau Rosa, geb. Meyer wurde ich, Senta Frommhold am 21. Mai 1910 in Plauen geboren. Ich bin evangelisch und arischer Abstammung. Nach dem Besuch der Volksschule trat ich in das Lyceum in Plauen ein. Von 1926—1930 besuchte ich das Städt. Realgymnasium und legte dort die Reifeprüfung ab. Darauf widmete ich mich dem Studium der Zahnheilkunde in Berlin und Marburg. Im Herbst 1933 erhielt ich die Approbation als Zahnärztin. Vom Januar bis April war ich im Pharmakologischen Institut mit vorliegender Arbeit beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren:

In Berlin: Fick, v. Hallerstein, Nernst, Schilf, Schönbeck, Schenk.

In Marburg: Baur, Boeminghaus, Dittler, Eimer, Grüneisen, Loebell, Pfannenstiel, Fliege, v. Reckow, Seidel, Schubert, Versé, Nauck, Meerwein, Wiedhopf.